

## 第23回日本エイズ学会シンポジウム記録

第23回日本エイズ学会基礎シンポジウム「エイズ発症の  
危険因子としての微生物間相互作用」Microbial Interactions as Risk Factors for  
the Clinical Development of AIDS

岡本 尚 (名古屋市立大学医学研究科細胞分子生物学)

木村 宏 (名古屋大学医学研究科ウイルス学)

片野 晴隆 (国立感染症研究所感染病理部)

塚田 訓久 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)

今井 健一 (名古屋市立大学医学研究科細胞分子生物学)

高折 晃史 (京都大学血液腫瘍内科学)

*Takashi OKAMOTO, Hiroshi KIMURA, Harutaka KATANO, Norihisa TSUKADA,  
Kenichi IMAI and Akifumi TAKAORI-KONDO*1. はじめに：エイズの病態を形成する他の微生物  
による感染症候

HIV 感染症では、宿主の免疫不全と全身性のサイトカイン不全・過多を背景に HIV 感染者の体を場として様々な微生物の感染が起こり、その結果様々な形で日和見感染症や特別な形で日和見腫瘍が合併してくる。この現象こそは医学に新しい研究のフィールドを提供するものにも見える。

例えば、Pneumocystis carinii 肺炎、種々の真菌症や結核などの日和見感染、HPV 感染による子宮がんや肛門癌およびヘルペスウイルスの感染症と Kaposi 肉腫や extranodal B cell lymphoma 等がこのような範疇に属す病態である。この他にも、例えば結核菌の感染が単球・マクロファージに潜伏感染する HIV の複製を促すことによってエイズへの進行を促進することなどが明らかにされている<sup>1)</sup>。これらの  $\gamma$  ヘルペスウイルス群による発がん作用には宿主転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化が密接に関わっている<sup>2)</sup>。さらに、歯周病菌は HIV 感染者で免疫不全に伴ってほぼ必発であるが、歯周病菌が嫌気性代謝をする際に代謝産物として排出される mM 単位の酪酸が HDAC 阻害剤として働き、潜伏感染する HIV を転写レベルで活性化することが判明した<sup>3)</sup>。このことは HIV 感染と他の病原体が互いに相手の複製を促

進し、宿主にとって負のスパイラルを構成し、エイズの病態が進行することを示唆している。

まさに異種微生物感染によるこれらの病態こそが「エイズ」の診断基準の主要な部分を構成するわけである。従って、この HIV 感染を背景にした「微生物間相互作用」を解明する事がエイズの病態解明と新しい治療と予防につながるものである。このような個別の研究の中から、より普遍的な新しい医学概念が得られることが期待される。

以下では個々の感染症もしくは病原体ごとにエイズ病態との関連について現時点での考察を試みる。

## 2. 免疫不全宿主における EB ウイルス関連悪性リンパ腫

HAART が導入され、エイズは慢性疾患化し、悪性リンパ腫がエイズの長期予後を決定する重要な因子となった。エイズに伴う悪性リンパ腫は多彩であるが、わが国では Diffuse large B cell lymphoma が多くを占め、時に Burkitt lymphoma や Hodgkin lymphoma, Primary effusion lymphoma が見られる。エイズ関連悪性リンパ腫は節外性、ことに CNS 原発であることが多いのが特徴とされてきたが、近年 CNS 原発のものは減少している。また、HAART 導入以前の悪性リンパ腫の約 9 割が Epstein-Barr (EB) ウイルス関連であったが、現在では 6 割に減少しているという<sup>4)</sup>。それでも、エイズ関連悪性リンパ腫の中で EB ウイルス関連のものの割合が最も高く、重要な位置を占めていることには変わらない。

EB ウイルスは普遍的なウイルスであり、初感染後 B 細

著者連絡先：岡本 尚 (〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学)

2010年3月10日受付

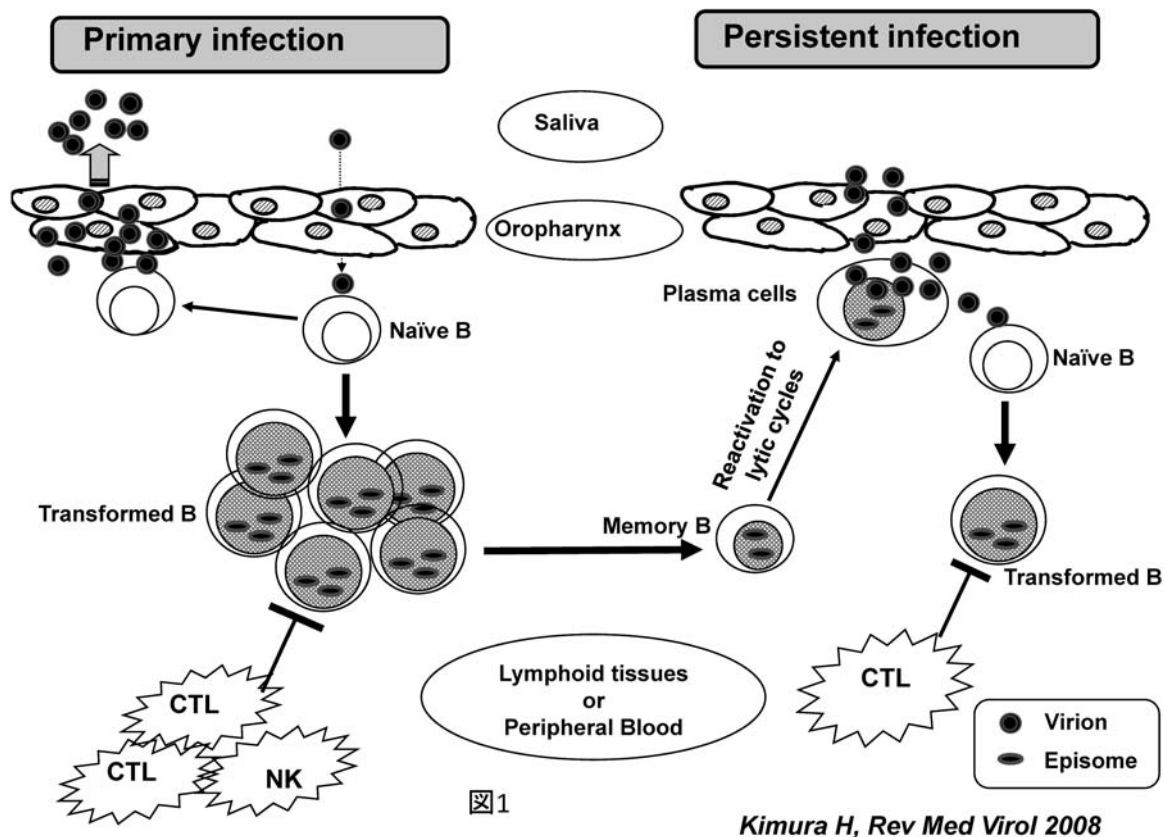


図 1 EB ウイルス感染におけるリンパ組織における悪性腫瘍の成り立ち (Kimura *et al.*, *Rev. Med. Virol.* 2008 より)。

胞に潜伏感染し、宿主の細胞性免疫抑制により活性化する (図 1)<sup>5)</sup>。エイズのみならず、臓器・造血幹細胞移植患者など、様々な免疫不全宿主に EB ウイルス関連リンパ腫が発生する。EB ウイルスがコードする癌遺伝子として TNF レセプターファミリーに属する膜タンパク LMP1 が知られていた。近年、感染細胞内で多量に発現されている EBV encoded small RNA (EBER) も発癌において重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。EBER は、RNA-activated protein kinase である PKR (protein kinase R) のリン酸化を阻害するために EBER 発現細胞は IFN $\alpha$  を經由するアポトーシスに対して抵抗性となる。その一方で、RIG-I 経路を通して type 1 IFN や IFN 関連遺伝子・IL-10 の誘導を行うことで、細胞の不死化に寄与している<sup>6)</sup>。さらに、EB ウイルスは様々な機構を介して宿主免疫を抑制し免疫から回避している。HIV との微生物間相互作用としては、EBNA2 が HIV LTR を活性化するという報告もある。逆に HIV 感染により T 細胞免疫が抑制されることにより EB ウイルスは活性化する。このように、二つのウイルスが同一個体で感染した場合には、共に有利な環境を構築していることになる。

これら EB ウイルス関連リンパ腫は難治性・治療抵抗性であり長らく標準的治療は確立していなかった。近年、EB ウイルス関連リンパ腫の多くが CD20 陽性の B 細胞起源であることから、ヒト型 CD20 モノクローナル抗体である Rituximab を用いた分子標的治療がなされるようになった。しかし、CD20 陰性 B 細胞リンパ腫の選択・出現や、エイズ患者にしばしば見られる Primary central nervous system lymphoma では Rituximab の CNS への到達性の問題がある。近年、プロテアソーム阻害剤である Bortezomib が EBV 関連 B リンパ腫に効果があることがマウスモデルにて示され、ヒトでの有効性が期待されている。一方、EB ウイルスは B 細胞のみならず T 細胞・NK 細胞にも感染し、T/NK リンパ腫を起こす。我々は、EB ウイルス感染 T/NK 細胞株に Bortezomib を投与し以下の結果を得ている。1) EBV 陽性および陰性の T/NK 細胞株において、Bortezomib 投与群では 48 時間以降の生細胞率が 10% 未満まで低下した。2) Flowcytometry で Annexin V の増加を認め、早期アポトーシスの誘導を確認した。3) Western blotting で、Bortezomib 投与群において、caspase 3, 9, PARP の切断とリン酸化 I $\kappa$ B の増加を認めた。4) Bortezomib による生細

胞率の低下は、caspase 阻害剤の投与で回復した。これらの結果より、Bortezomib はリン酸化 I $\kappa$ B の分解の抑制によって NF- $\kappa$ B の活性化を阻害し、caspase 経路を経てアポトーシスを誘導していると考えられた。さらに正常ヒトリンパ球に Bortezomib を投与した時の生細胞率は 80% 以上であったが、EB ウイルス関連 T/NK 細胞リンパ腫患者の末梢血リンパ球に *ex vivo* に Bortezomib を投与したところ、EB ウイルス陽性細胞にアポトーシスが誘導された。以上より、EB ウイルス関連 T/NK リンパ腫を初めとする悪性リンパ腫に対して Bortezomib が有効な治療法となり得る可能性が示唆された。

### 3. エイズ患者における HHV-8 感染とカポジ肉腫

ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8/KSHV) は 1994 年にエイズ関連カポジ肉腫から発見されたもっとも新しいヒトヘルペスウイルスである<sup>7)</sup>。日本人の健常者の約 1% が HHV-8 に既感染であるが、エイズ関連カポジ肉腫の患者では全員が感染しており、カポジ肉腫のすべての症例から HHV-8 は検出される。したがって、HHV-8 がカポジ肉腫の原因ウイルスであることについては異論がない。また、HHV-8 はカポジ肉腫のみならず、primary effusion lymphoma (PEL) や multicentric Castleman's disease (MCD) のようなリンパ増殖性疾患からも検出される。カポジ肉腫や PEL では HHV-8 は潜伏感染しており、潜伏感染タンパクである latency-associated nuclear antigen (LANA) が常に発現している。LANA は細胞内で p53 と結合し p53 依存性のアポトーシスを阻害するなど、HHV-8 発癌の中心的な役割を果たすだけでなく、潜伏感染の維持、娘細胞へのゲノムの保持などにも関わる。一方で、HHV-8 の感染機構や発癌に至るまでの機序はいまだに不明な点が多い。このあたりの分子機構について、以下に順を追って説明を試みる。

#### 3-1. 炎症と HHV-8 感染

HHV-8 は唾液などの体液から粘膜を経由して感染し、B 細胞に潜伏感染する。B 細胞から HHV-8 が活性化する仕組みはよく知られていないが、我々はエイズ患者では感染症などにより頻繁に炎症が起きていることに注目し、炎症と HHV-8 感染の関連を検索した。ヒトの末梢血単核球に LPS を加え、HHV-8 持続感染細胞 TY-1 を共培養すると、HHV-8 は前初期遺伝子である RTA や viral IL-6 などのウイルス遺伝子を発現する。炎症性サイトカインの刺激により HHV-8 が活性化されたことは明らかで、片野ら<sup>7)</sup>は、なかでも IFN- $\gamma$  が vIL-6 や RTA を発現誘導することを示した。肺結核などの慢性炎症では、炎症の刺激により HIV の複製が起これ、局所における HIV および HIV-Tat の濃度が上昇する。HHV-8 感染細胞と血管内皮細胞を共培養し、培養上清に HIV-Tat を加え、cell to cell の感染効率を観察

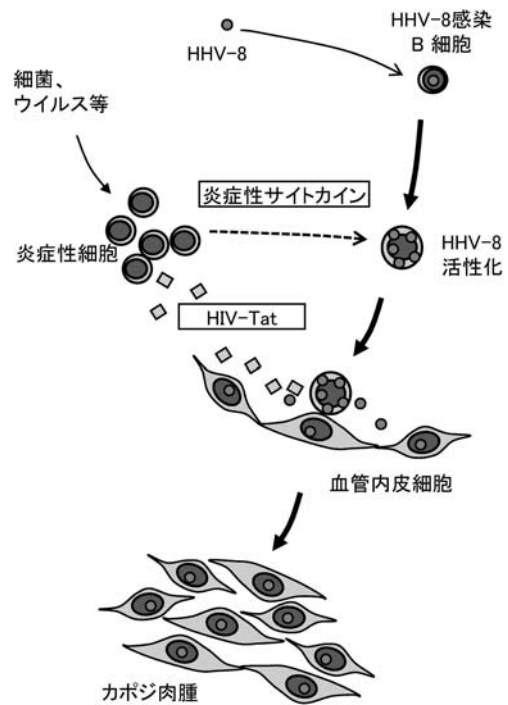


図 2 HHV-8 感染によるカポジ肉腫の発生と HIV-1 Tat の関与

したところ、HIV の産生する Tat の添加により HHV-8 の血管内皮細胞への感染効率は有意に上昇した。つまり、Tat は HHV-8 の cell to cell で血管内皮細胞への感染効率を高めることが明らかになった。これらの結果は、他の病原微生物による局所の炎症がカポジ肉腫発症に関与する可能性を示唆している (図 2)。

#### 3-2. PEL の発症機構

PEL は HHV-8 が関連し、胸水や腹水などの体腔液中に浮遊する形で増殖する B 細胞性の液性リンパ腫であり、通常、腫瘍塊を形成しない。しかし、まれに液性リンパ腫の形をとらず、HHV-8 関連固形リンパ腫として現れることがあり、これは extra-cavity PEL (体腔外 PEL) と呼ばれている。PEL 細胞株を免疫不全マウスに移植すると、移植した腹腔内に液性リンパ腫と固形リンパ腫が観察され、PEL と extra-cavity PEL が再現できる。DNA マイクロアレイとプロテオミクスにより、これら液性リンパ腫成分と固形リンパ腫成分の間で発現の異なる遺伝子、タンパクを解析したところ、2 者の遺伝子発現プロファイルはきわめて近似しており、遺伝子発現の異なる分子はわずかであった<sup>8)</sup>。その中で、LFA-1 のような接着因子の他に SPARC, Coronin のようなマトリックス構造タンパクなどが固形リンパ腫に高発現している分子として同定された。vIL-6 などのウイルス遺伝子の発現は液性リンパ腫の方が高いが、固形リン



パ腫のみの継代を繰り返しても、HHV-8が脱落することはない。これらの結果はひとつの細胞株から液性リンパ腫と固形リンパ腫の2つの病態が発生することを示しており、臨床的な extra-cavity PEL は PEL と同じ細胞由来である可能性が示唆される。

### 3-3. HHV-8 関連疾患の疾患スペクトル (図3)

HHV-8に感染したB細胞は健常者では増殖することなく、ウイルスの産生も起こらない。しかし、ひとたび免疫不全状態に陥ると局所に発生した炎症などの刺激により、B細胞に潜伏感染していたHHV-8は再活性化し、血管内皮細胞へ cell to cell の感染を起こす。HIV-Tatはこの場面で、感染性を高める役割を担っている。一方、HHV-8感染B細胞がそのまま腫瘍化した疾患がPELまたはextra-cavity PELであり、両者の差は接着因子等の発現しかない。また、何らかの契機によりHHV-8の異常な増殖が起こり、HHV-8の急性感染症の様な病態になったのが、MCDであると考えられる。現在、日本ではカポジ肉腫の増加が著しいが、同時にPELやMCDの報告も増えてきている<sup>9)</sup>。HHV-8関連疾患全体を把握し、HHV-8に対する対策を講じる必要がある。

## 4. HCV と HIV との混合感染の臨床的特徴

HCVとHIVは感染経路を共有するため、しばしば重複感染する。HIVの重複感染によりC型肝炎に伴う肝線維化の進行は加速され、またC型肝炎に対する唯一の根治治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果は減弱する。HCVの重複感染はHIV感染症それ自体には影響を及ぼさないとされるが、HCV重複感染例では抗HIV薬による肝機能障害がより高頻度に見られ、特に非代償期の肝硬変例においては抗HIV薬の選択が高度に制限

される場合もある。ACCに通院中の血友病症例のHAART時代の死因としてC型肝炎関連疾患(肝硬変・肝細胞癌)は重要な位置を占めており、またD:A:D Studyでも肝臓関連死が非エイズ死因として最多であることが示された<sup>10)</sup>。

近年になり、HCV感染の全身性疾患としての側面が注目を集めている<sup>11,12)</sup>。C型肝炎に合併する病態として古くから混合型クリオグロブリン血症やその結果としての膜性増殖性糸球体腎炎が知られているが、さらにHCV感染とリンパ増殖性疾患(B細胞性非ホジキンリンパ腫)、耐糖能障害(インスリン抵抗性)、脂質代謝異常症、自己免疫性甲状腺炎など様々な疾患との関連が示されるようになり、糸球体腎炎とは異なる機序で腎機能障害をもたらす可能性も示唆されている。

強力な抗HIV療法が可能となり、エイズ発症例であっても初期治療が奏功し抗HIV療法を導入できた場合には長期生存が期待できるようになった。抗HIV療法へのアクセスが良いいわゆる先進国においては、HIV感染者における最大の問題はもはやエイズ指標疾患ではなく、ウイルス性肝炎や動脈硬化性疾患・耐糖能障害・脂質代謝異常症・慢性腎疾患・悪性腫瘍などの慢性合併症、あるいは抗HIV療法の有害事象である。抗HIV療法未導入例における非エイズ合併症増加の知見を重視して、世界的により早期の抗HIV療法導入が推奨される流れとなっているが、先に列挙したHIV感染症の慢性合併症の多くはHCV感染がもたらす病態と重複する。実際にHIV・HCV重複感染者における糖尿病発症リスク増加や糸球体濾過量減少の報告もみられ、今後知見の集積にともないHCV重複感染の意味合いがますます大きくなることが予想される。

本シンポジウムの主題は「エイズ発症の危険因子として

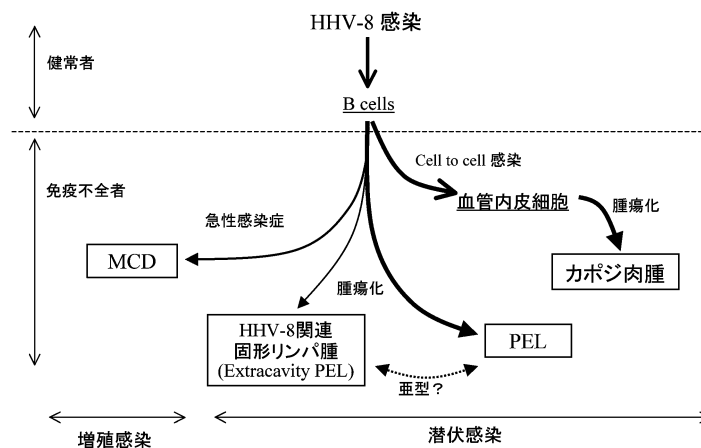


図3 HHV-8感染とカポジ肉腫, primary effusion lymphoma (PEL) および multicentric Castleman's disease の成り立ち

の微生物間相互作用」であるが、HCV・HIV重複感染に関しては、少なくとも微生物間相互作用を介してエイズ発症の危険を増加させるという知見はない。しかし、古典的日和見疾患のみならず現代のHIV感染者の予後を規定する様々な慢性合併症をも含め「エイズ」を広い意味で捉え直すとするれば、HCV重複感染は間違いなくエイズ発症の危険因子であるといえる。

このところMSMにおける性行為感染症としての急性C型肝炎に関する報告が世界的に相次いでいる。ACCにおいて初診時のHCV抗体陽性率は非常に低いが、この4年間に少なくとも8例の急性C型肝炎例が同定されており、C型肝炎は決して過去の病気とはいえない。急性C型肝炎に対するインターフェロン療法の成績は極めて良好であることが知られており、HIV重複感染者においてもこれは同様であることが最近報告された<sup>13)</sup>。既知のHIV感染者は定期的に肝逸脱酵素のモニタリングを受けている場合が多く、C型肝炎を急性期に発見できる可能性はむしろ非HIV感染者より高い。HIV感染者におけるHCV感染後のウイルス自然排除率の低さ<sup>14)</sup>、慢性化した際の治療の困難さ、HCV重複感染がHIV感染症治療にもたらす負の影響を考えれば、HIV感染者においては急性期のインターフェロン療法導入をより積極的に検討すべきであろう。

## 5. 歯周病感染によるHIVウイルス複製の亢進とエイズ発症

AIDSの治療を困難としている大きな理由にHIVの潜伏感染がある。HIV感染初期におけるウイルスの複製は激烈を極めるが、その後約数年から20年にもおよぶ潜伏期間に入る。この慢性かつ持続性感染の成立がHIV感染症の最も大きな特徴ともいえ、感染個体内からウイルスを完全に除去することは不可能である。また、現行の抗HIV化学療法は潜伏感染しているHIVには無効であるため、潜伏感染期のHIV複製をコントロールできるか否かが感染者の予後を作用するといっても過言ではない。我々の研究<sup>15)</sup>を含む最近の研究成果により、クロマチンレベルにおけるHIVの潜伏感染様式が次第に明らかになってきた。AP-4などの転写抑制因子によってHIVプロモーターに呼び込まれたヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)は近傍のヒストンを脱アセチル化することにより、HIVの転写を積極的に抑制して潜伏感染を維持する。HDACによりヒストンが脱アセチル化されると、ヒストンとHIVプロモーターの緊密性が増し抑制性のクロマチンが形成される。しかし、HIVの潜伏感染の破綻がいつまたはどのような状況で起こるかに至っては明確な見解がない。

AIDS患者において「免疫不全」を背景として様々な日和見感染が合併することが知られているが、我々は、逆に

他の感染症がHIVの複製に影響を及ぼしているのではなしかと推察した。そこで、ある種の嫌気性菌がHDAC阻害作用を有するbutyric acid(酪酸)を大量に産生する事実に着目し研究を行った。HIV潜伏感染細胞株ACH2(T細胞)とU1細胞(単球系細胞)に、歯周病の起因菌である*Porphyromonas gingivalis*と呼ばれるグラム陰性の嫌気性桿菌の菌体やLPS、線毛などを作用させてもHIVの活性化は認められなかったが、本菌の培養上清を作用させると、添加量依存的にHIVの複製が強く誘導された(図4)<sup>3)</sup>。この培養上清によるHIV活性化には、炎症性サイトカインやプロテアーゼも関与していなかったこと、また上清のカラム処理により、HIVの活性化を担っている物質が3,000 Dalton未満という非常に小さな分子であったため、*P. gingivalis*の特徴的代謝産物である短鎖脂肪酸に着目した。ガスクロマトグラフィーにて培養上清中の短鎖脂肪酸を測定した結果、酢酸やプロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸を検出した。そこで、それぞれの短鎖脂肪酸を潜伏感染細胞に個別に添加した結果、酪酸のみに著しいHIV活性化作用が認められた。詳細な解析により、酪酸産生菌の培養上清のみが潜伏感染細胞のHIVを活性化し、その活性化レベルと培養上清中の酪酸濃度はほぼ相関していた(図5A, B)。さらに、培養上清の加熱脱気処理により酪酸を除去するとHIV活性化作用も同時に消失した。これらの結果から、*P. gingivalis*によるHIV再活性化作用は培養上清中の酪酸が担っていることが明らかとなった。

酪酸が強力なHDAC阻害作用を有することがすでに知られていたため、転写レベルでの分子機構を検討した。その結果、*P. gingivalis*上清はヒストンのアセチル化を促進することによりHIVを転写レベルで活性化した。実際にクロマチン免疫沈降実験の結果、*P. gingivalis*上清処理によりHDACと転写抑制因子のHIVプロモーターからの遊離が促進された一方、アセチル化ヒストンやRNA合成酵素のリクルートが認められた。また、変異LTRを用いた実験からこの活性化にはLTR中のSp1結合サイトが必須であること、酪酸がSp1領域のHDACを阻害した後、CBPがLTRに誘導されてくる可能性が示唆された。以上の結果から、*P. gingivalis*はHIVプロモーターのクロマチン構造を変換することができ、その結果として潜伏感染HIVを再活性化していることが明らかとなった(図5C)。

これらの結果は、これまで解明されていなかったHIV潜伏感染の破綻が細菌感染症で起こりうることを分子レベルで初めて明らかにしたものである。また、HIV潜伏感染の破綻がある種の日和見感染の合併で起こりうることを示した新たな例である。歯周病原菌が放出する酪酸が直接HIVゲノムに作用している点が微生物間相互作用とエピジェネティック制御機構の観点からも興味深い。

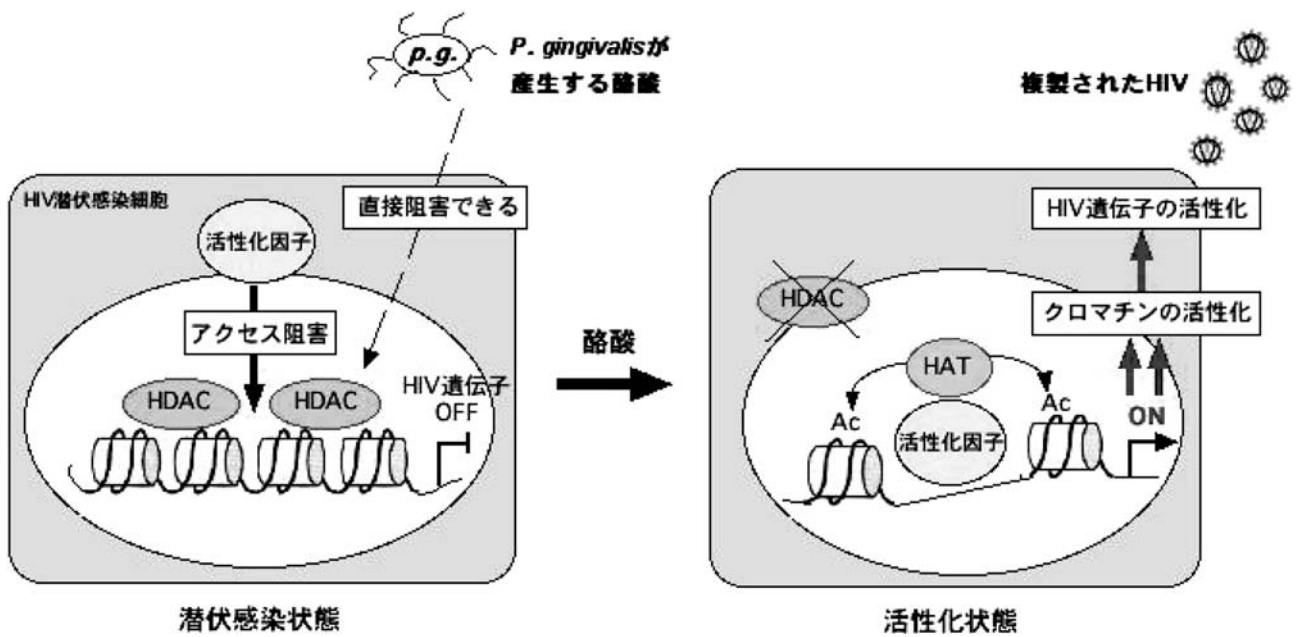


図 4 HIV-1 潜伏感染を支えるエピゲネティック環境と酪酸によるその破綻

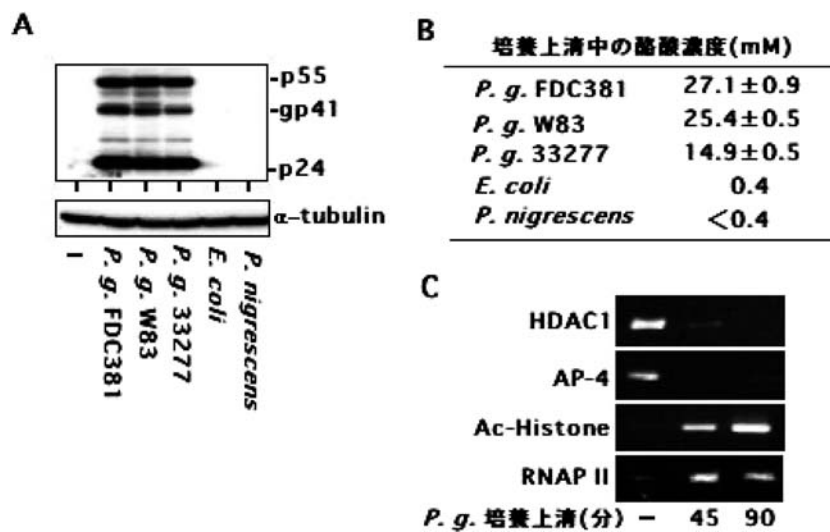


図 5 歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* の培養上清による HIV-1 潜伏感染細胞からのウイルスの再活性化と酪酸：(A, B) 種々の歯周病起因菌の培養上清による効果とこれらの上清中に存在する酪酸，(C) クロマチン免疫沈降法 (ChIP) による歯周病菌培養上清投与前後で HIV プロウイルス DNA に結合している転写関連因子の同定 (文献 3) より一部改変)

すでに、歯周病の進行度と歯周ポケット内の HIV-RNA 量が相関すること、歯周病患者の歯垢や歯周ポケット内には潜伏 HIV を再活性化するのに十分な酪酸が存在することが報告されている<sup>16)</sup>。他方、歯周病により血液中の TNF- $\alpha$  濃度が持続的に増加し、糖尿病や早産などの全身疾患に関

与していることも示されている<sup>17)</sup>。以上の事実は、歯周病により増加する歯周局所の酪酸と全身的な TNF- $\alpha$  が潜伏感染状態にある HIV 相乗的に作用し、AIDS 進展に深く関与している可能性を示唆する。今後、疫学調査等により両疾患の因果関係が明らかになることが期待される。



上で述べた微生物間の同様な相互作用は HIV 感染の別の局面でも考えられる。初期段階におけるウイルスの爆発的な増殖には、腸管粘膜内の細胞に感染した HIV が腸内細菌によって活性化されることが重要であることが示されている<sup>17)</sup>。実は、腸管には *Clostridium* 属や *Fusobacterium* 属など多くの酪酸産生菌が常在しているので、我々の研究成果と考え合わせると非常に興味深い。また、膣にも *Peptostreptococcus vaginalis* などの酪酸産生菌が存在することが報告されている。HIV の感染経路を考えると、これらの菌が HIV 伝播と感染定着に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆される。我々の最近の研究でもこれらの菌が酪酸を産生し、さらに潜伏感染 HIV を再活性化することを認めている。

HIV 感染者では免疫不全を背景にさまざまな微生物の感染が起こり、その結果多様な日和見感染症の合併が起こる。これを別の立場から見ると、HIV 以外の微生物感染が HIV 感染者に起こると、日和見感染の病因になると同時に HIV の増殖を促し、その結果免疫不全が進んで他の微生物の感染と増殖を促すという負の連鎖をつくり、AIDS の病態を更に徐々に悪化させていく。その分子機構を解明し、律即段階となる現象を見つけ、これを制御することは、新しい治療法と予防法の開発に直接つながるものと考えられ、このような微生物間相互作用の中に更なる研究の芽が潜んでいる。

## 6. ま と め

本シンポジウムでは、「エイズ発症の危険因子としての微生物間相互作用」に関して、シンポジストの発表および議論を通じ理解を深めた。本シンポジウムを通じて、エイズの病態は、単に HIV-1 ウイルスによる病原性に加えて、これら異種微生物の感染による相互作用が「エイズ」という病気の病態形成に大きく関与していることが明らかになり、非常に有意義なものであった。さらに、本シンポジウムで取り上げたこれらの話題は、HAART などの治療法の開発により HIV-1 ウイルス複製の制御も不可能ではなくなった現在も、臨床的に大きな問題、あるいは課題となっている事象であり、逆にいえば、これらの課題の克服なしには、病気としての「エイズ」制御は達成されないと言える。今後は、本シンポジウムで提唱した概念のさらなる理解とその解明により、疾患としての「エイズ」のさらなる理解と新たな制御法の開発に結び付くことを希求して本稿を締めくくりたい。

## 文 献

1) Hoshino Y, Hoshino S, Gold JA, Raju B, Prabhakar S, Pine R, Rom WN, Nakata K, Weiden M : Mechanisms

of polymorphonuclear neutrophil-mediated induction of HIV-1 replication in macrophages during pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 195 : 1303, 2007.

- 2) Lei X, Bai Z, Ye F, Xie J, Kim C-G, Huang Y, Gao S-J : Regulation of NF- $\kappa$ B inhibitor I $\kappa$ B $\alpha$  and viral replication by a KSHV microRNA. *Nature Cell Biol* 12 : 193-201, 2010.
- 3) Imai K, Ochiai K, Okamoto T : Reactivation of latent HIV-1 infection by the periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* involves histone modification. *J Immunol* 182 : 3688-3695, 2009.
- 4) Hishima T, Oyaizu N, Fujii T, Tachikawa N, Ajisawa A, Negishi M, Nakamura T, Iwamoto A, Hayashi Y, Matsubara D, Sasao Y, Kimura S, Kikuchi Y, Teruya K, Yasuoka A, Oka S, Saito K, Mori S, Funata N, Sata T, Katano H : Decrease in Epstein-Barr virus-positive AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Microbes Infect* 8 (5) : 1301-1307, 2006.
- 5) Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y : Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load : the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 18 : 305-319, 2008.
- 6) Samanta M, Iwakiri D, Takada K : Epstein-Barr virus-encoded small RNA induces IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling. *Oncogene* 10 ; 27 (30) : 4150-4156, 2008.
- 7) 片野晴隆 : ヒトヘルペスウイルス 8 のウイルス学. 日本エイズ学会誌 11 : 171-178, 2008.
- 8) Yanagisawa Y, Sato Y, Asahi-Ozaki Y, Ito E, Honma R, Imai J, Kanno T, Kano M, Akiyama H, Sata T, Shinkai-Ouchi F, Yamakawa Y, Watanabe S, Katano H : Effusion and solid lymphomas have distinctive gene and protein expression profiles in an animal model of primary effusion lymphoma. *J Pathol* 209 : 464-473, 2006.
- 9) Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H : Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol* 82 : 400-406, 2010.
- 10) The D : A : D Study. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 166 : 1632-1641, 2006.
- 11) Koike K : Hepatitis C as a metabolic disease : Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 33 : 145-150, 2005.
- 12) Zignego AL et al : Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders : An overview. *World J Gastroenterol*

- 13 : 2467–2478, 2007.
- 13) Dominguez S et al : Efficacy of treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 20 : 1157–1161, 2006.
- 14) Schnuriger A et al : Acute hepatitis C in HIV-infected patients : rare spontaneous clearance correlates with weak memory CD4 T-cell responses to hepatitis C virus. *AIDS* 23 : 2079–2089, 2009.
- 15) Imai K, Okamoto T : Transcriptional repression of human immunodeficiency virus type 1 by AP-4. *J Biol Chem* 281, 12495–12505, 2006.
- 16) Niederrman R, Buyle-bodin Y, Lu BY, Robinson P, Naleway C : Short-chain carboxylic acid concentration in human gingival crevicular fluid. *J Dent Res* 76, 575–579, 1997.
- 17) Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodrig UEZ-B, Teixeira-johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC : Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 12, 1365–1371, 2006.